

Jean-Christophe DUBUS

Unité de Pneumologie et Médecine Infantile, CRCM
& CNRS URMITE 6436, Marseille



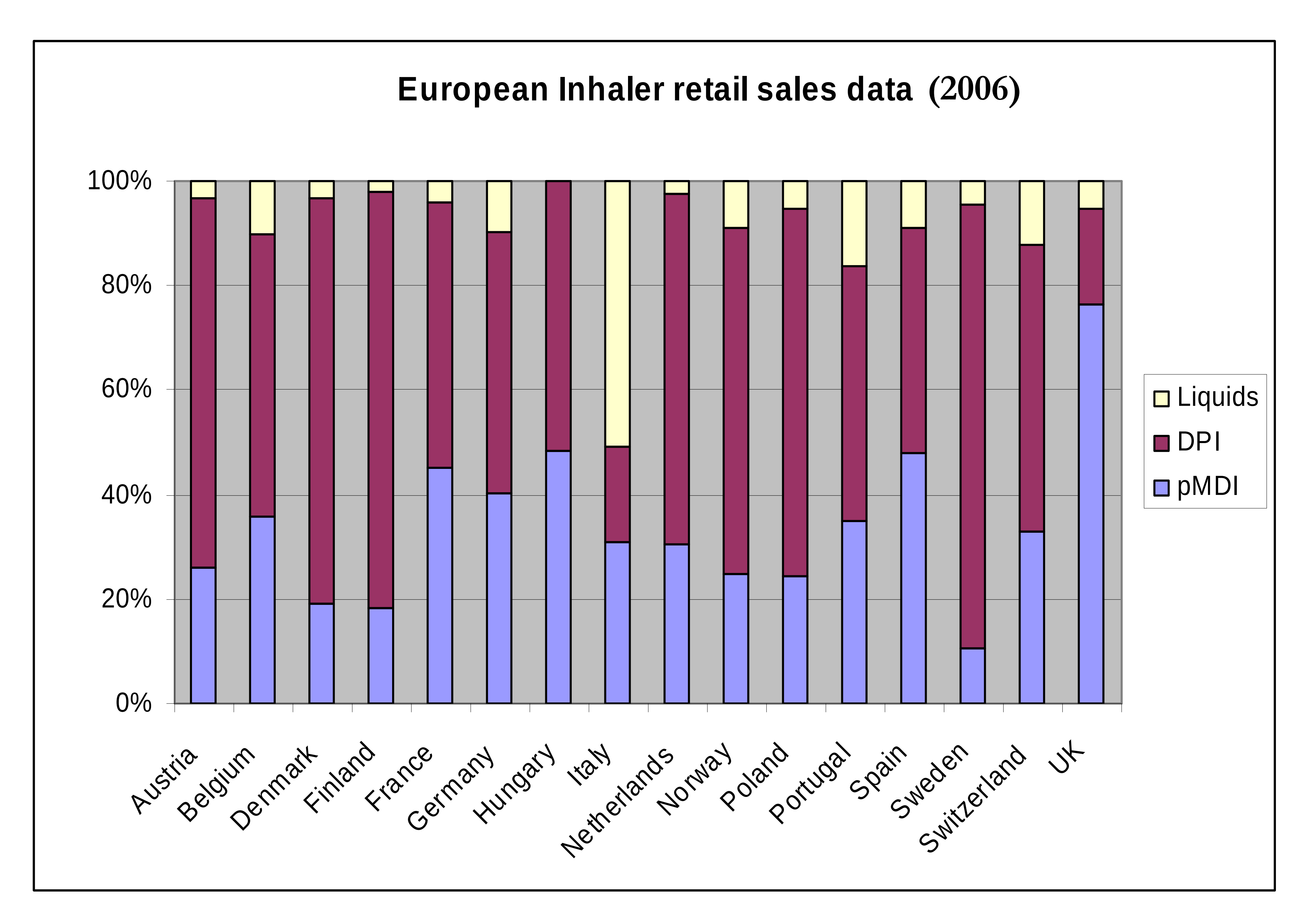
La nébulisation en pédiatrie

Pourquoi la voie nébulisée ?

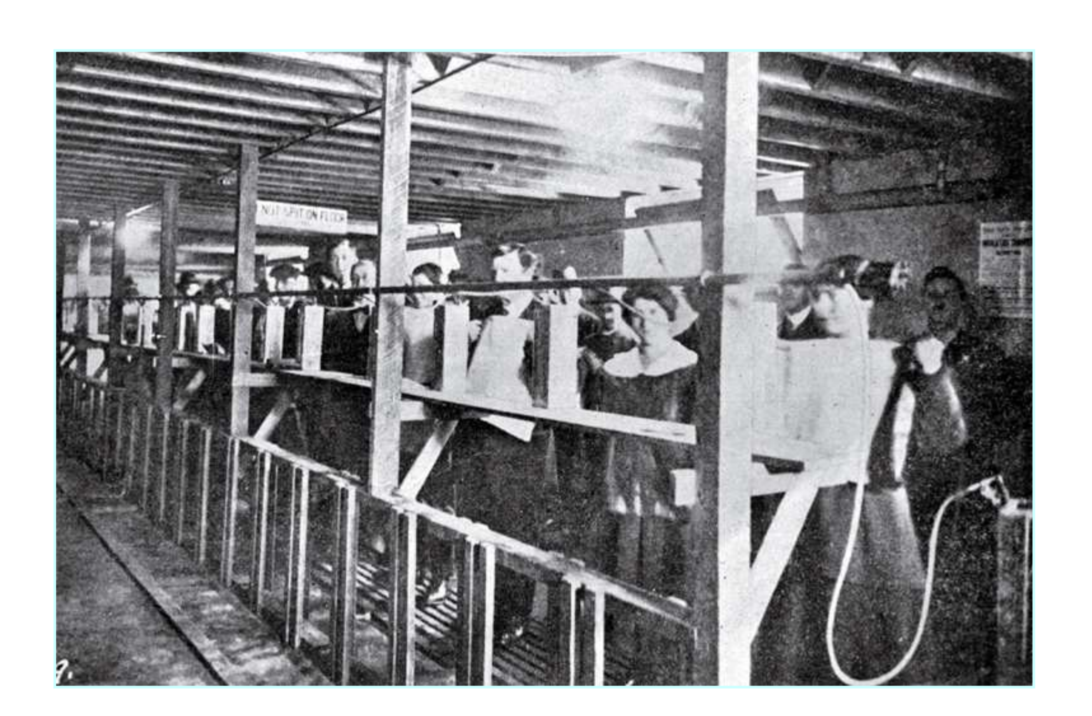
Quand la prescrire ?

Quel matériel choisir ?

Comment la prescrire ?



ADMIT, ERS 2007 Stockholm



POURQUOI ?



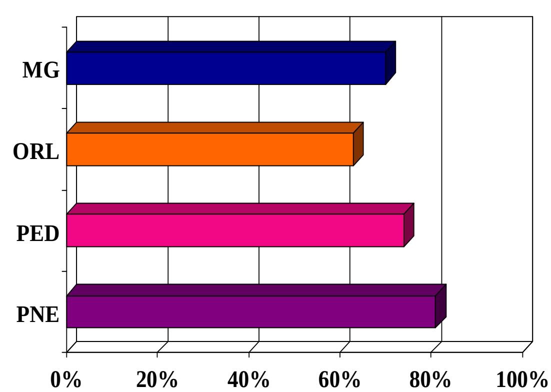
Un brouillard de fines particules …

… dépôt pulmonaire et MMAD
… particularités du patient (âge, VEMS)
… dispositif et technique d’inhalation

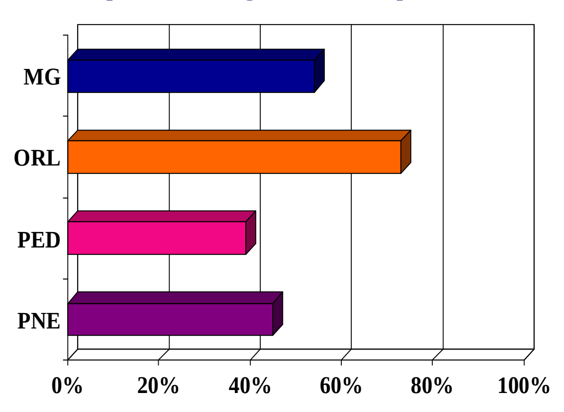
NUAGES

Quand vous avez recours à la nébulisation, quelles sont les raisons de votre choix ?

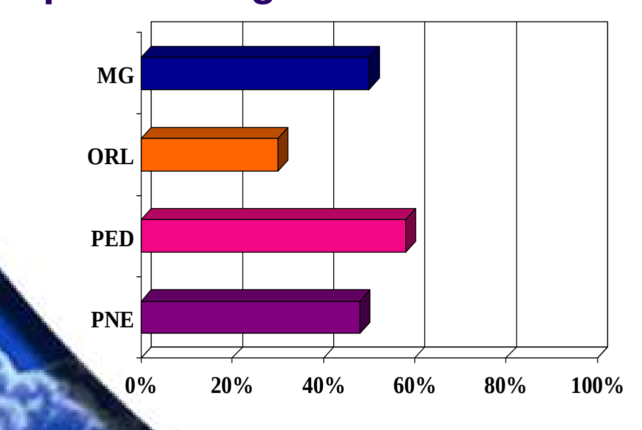
Recherche de gain d'efficacité par rapport aux autres modes d'administration



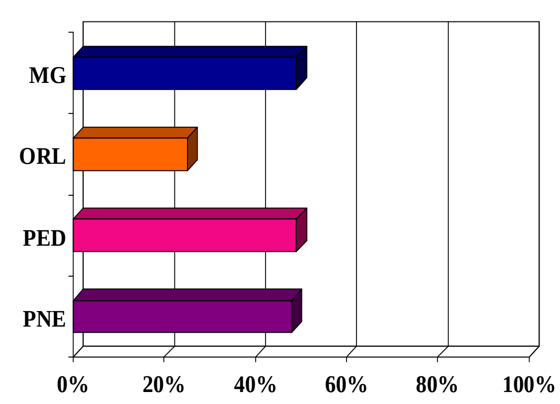
Action locale en amont de la résorption systémique



Utilisation possible, quel que soit l'âge



Epargne du nombre de cures de corticothérapie orale



Bennet, JAM 1991; 4: 223-7

	Aérosol doseur	Nébuliseur
Fraction inhalée	90%	34%
Fraction thoracique (après le larynx)	10%	35%
	9%	**12%**
Fraction respirable (dose active)	??	??

Age (ans)	**AD + chambre (antistatique)**	**Autohaler (QVAR)**	**Inhalateur PS (Turbuhaler)**	**Nébulisation**
< 4	**0.1 à 16%**			**1 à 12%**
4				
5				
6	**28%**	**37%**		
7				**10%**
8				
9		**46%**		
10	**42%**		**29%**	
11				
12		**54%**		
13				
14				
15				
16				
Adulte	**Sans : 1-10%** **Avec : 11-30%**	**60%**	**13 à 30%**	**10-20%**

Schüepp, J Aerosol Med 2004; 17: 153 – Smaldone, J Aerosol Med 2006; 19: 36

Quand ?

1. Autres dispositifs d'inhalation impossibles
2. Nécessité d'utilisation de fortes doses
3. Médicaments non disponibles autrement

- **Asthme**
  - Salbutamol
  - Terbutaline
  - Bromure d'ipratropium
  - Budésonide
  - Béclométhasone
  - *Cromoglycate disodique*
- **Mucoviscidose**
  - RhDNase
  - Tobramycine
  - Colistine
- **Autres**
  - SIDA : pentamidine
  - HTAP : iloprost
  - *ORL : gomenol*

… Bronchiolite aiguë : SSH?

Corticoïdes nébulisés

- Molécules disponibles en France
  - Budésonide suspension 0.5 et 1 mg

    Pulmicort® et génériques (Arrow, Biogaran, Sandoz, Teva)
  - Béclométhasone dipropionate suspension 400 et 800 µg

    Beclospin®

- Indication Vidal®
  - Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère (APS) de l'enfant (5%) ou échec des autres voies

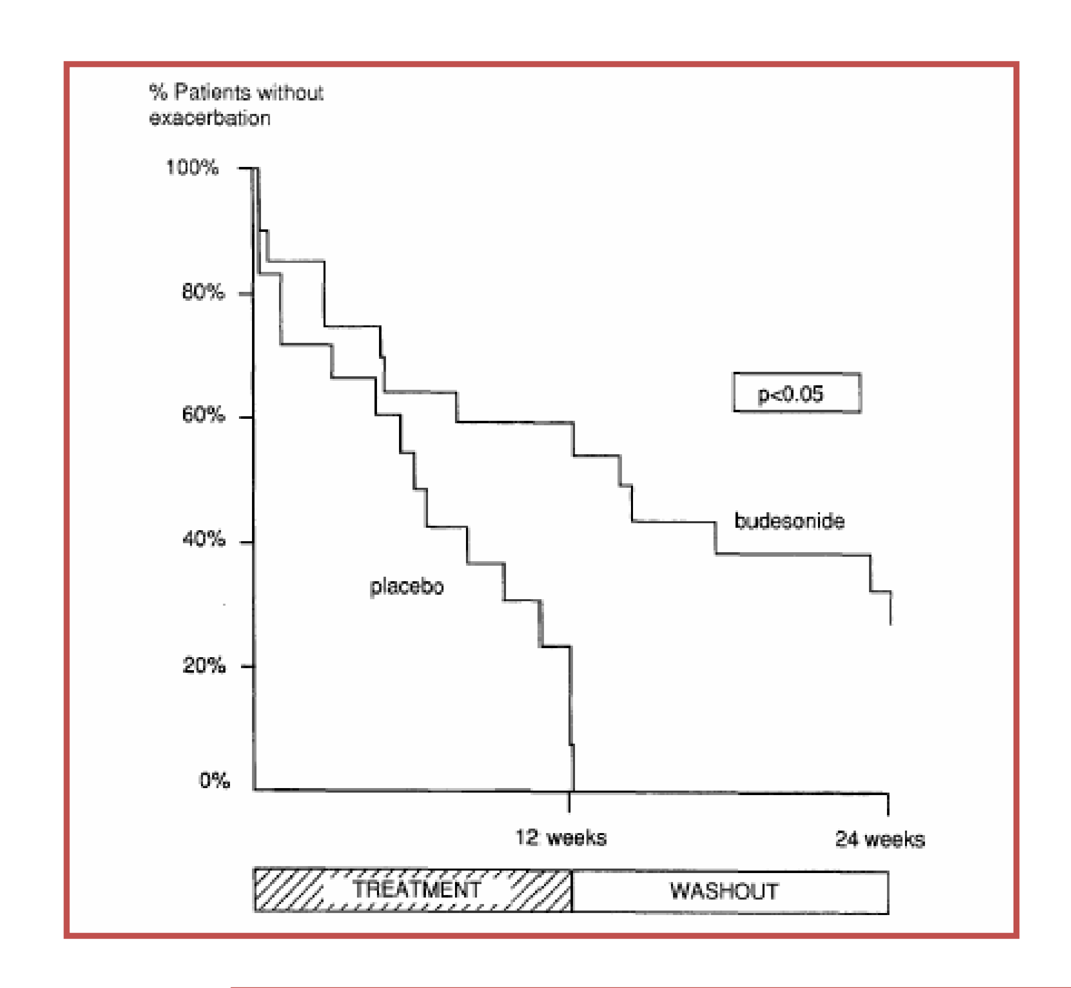
    L'APS se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes d'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieur à 30 %

NUAGES

Parmi les classes thérapeutiques
<u>n'ayant pas l'AMM</u> pour la nébulisation, lesquelles prescrivez-vous par voie nébulisée?

	MG	**ORL**	**Pédiatre**	**Pneumo**
Aucune	**17%**	**9%**	56%	**44%**
Mucolytiques en solution	**62%**	**60%**	12%	**28%**
Corticoïdes injectables	***57%***	***75%***	*18%*	***14%***
Bronchodilatateurs injectables	**18%**	**3%**	5%	**7%**
Antibiotiques injectables	**41%**	**67%**	18%	**37%**

<u>Indications</u> (CNAM) : Asthme 30% seulement !
(bronchite ou infection ORL aiguë (sinusite, laryngite), BPCO)



de Blic, JACI 1996; 98: 14-20

- N=38 nourrissons
(33 garçons; 6 à 30 mois)

- 1 crise / mois avec CO ou
symptômes 15j / mois

- 1 mg x 2 ou placebo 12 sem
(deVilbiss 646 + CR60)

TABLE II. Efficacy of nebulized budesonide (1 mg twice daily) and placebo on control of asthma

	Placebo group	Budesonide group	*p* Value
No. of exacerbations per patient*	1 (0-3)	0 (0-4)	=0.13
Patients with at least 1 exacerbation (%)	83	40	<0.01
Duration of oral corticosteroid therapy (%)	14.5	0	<0.05
Patients without exacerbation of asthma at 12 wk (%)	8	55	<0.05
Improvement of asthma, parent's assessment (%)	44	89	<0.005
Incidence of daytime wheezing (%)*	11.6 (0-91)	2.2 (0-56)	<0.05
Incidence of nighttime wheezing (%)*	6.5 (0-24)	0.6 (0-30)	<0.01

*Median values are given with ranges in parentheses.

Mode d'emploi

- AMM : BUD 2/j = 1/j / DPB = 2/j

La Grutta, Monaldi Arch Chest Dis 2007; 67: 30-8

(N=65, 8.6 ans, 12 sem, BDP 400 x 2 vs 800 x 1)

- Interface

Mellon, AJRCCM 2000; 162: 593-8

(n=481, 6m–8a, APM)

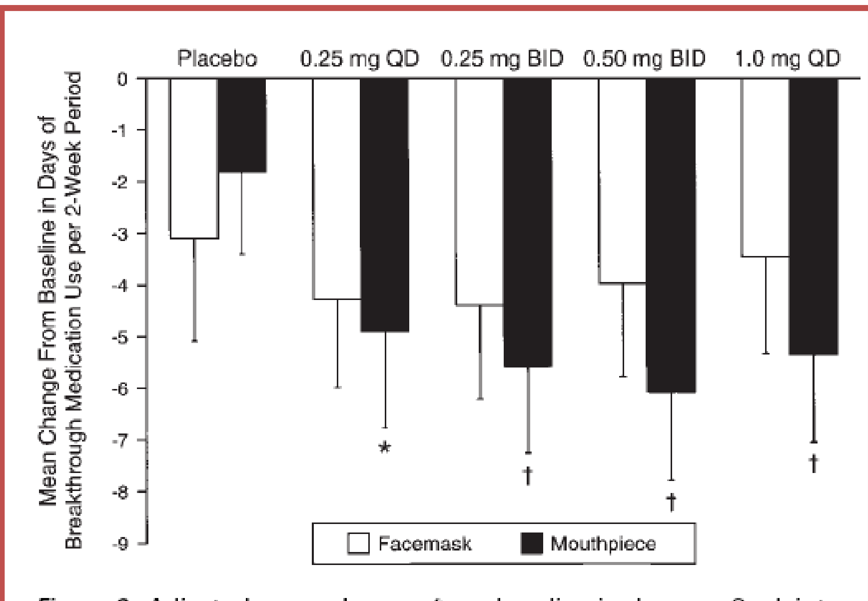


Figure 3. Adjusted mean changes from baseline in days per 2-wk interval of breakthrough medication use. *p = 0.0008 for budesonide at 0.25 mg daily versus placebo; †p ≤ 0.001 for budesonide at 0.25 mg twice daily, 0.5 mg twice daily, and 1.0 mg daily versus placebo.

« Voie » supérieure ?

- Bisgaard, Respir Med 1998; 92: 44-9 ++
  - Pop ciblée : 26 adultes, ICS 400-1000, VEMS 63%
  - BUD 1600 + Nebuhaler vs BUD 2000 ou 8000 pdt 4 sem
  - Double aveugle (VEMS, DEP, symptômes, beta2)

  - VEMS : idem
  - DEP matin : BUD 8000 > BUD 2000 (30 lpm !) = chambre
  - DEP soir : neb > chambre (25 lpm)
  - Beta2 : BUD 8000 > chambre; BUD 2000 = chambre
  - Symptômes : neb > chambre (importance clinique ?)

Nébulisation vs AD / IPS

- Cates, Cochrane 2006, CD001491

  Conclusion difficile sur une seule étude

  » Avantages très modérés de la nébulisation

  » Effet du dispositif ? Effet de la masse inhalée ?

  » Coût ? Préférence du patient ??

Bisgaard	Pari
de Blic	deVilbiss 646 / CR60
Delacourt	PariBoy Junior
Grzelewska-Rzymowska	Pari LC+ / PariTurboBoy
Murphy	PariLC+
O'Reilly	?
Terzano	Clenny Aerosol Nebulizer

Etude CODE

(corticosteroids and device efficiency)

- Compresseur/Nebuliseur
  - Clenny Aerosol Nebulizer
  - TurboBoy / LC Plus
  - Nebula Nuovo / MB5
  - Maxaer / Sidestream
- Corticoïdes nébulisés
  - BUD
  - DBP
  - Flunisolide
  - FLU

➔ temps de nébulisation et MMAD différents

➔ 90% <5µm : BUD et DBP n= 4, FLU n=3, flunisolide n=1

Terzano, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007; 11: 225-37

Effets locaux

61.5% (n=639, 3m-15a)	Chambre	Nébulisation	Autres
Toux (40%)	+++++		
Enrouement (14%)	++	++	++
Dysphonie (11%)	++	++	
Muguet (11%)	++	++	++
Dermite périorale (3%)		+++	
Langue (0.1%)		+++	

et systémiques … taille !!

Allergy 2001; 56: 944-8
Fundam Clin Pharmacol 2003; 17: 627-31

Au total …

- Corticoïdes nébulisés efficaces
- Etudes comparatives inexistantes
- Limites liées
  - Au coût
  - Aux effets latéraux
  - A la préférence des patients
- Se poser la question du diagnostic …
- Ré-évaluation clinique et fonctionnelle 1-3 mois

Traitement de l'exacerbation

Les ß2CA inhalés

Nébulisation ≤ chambre d'inhalation = IPS



2.5 mg si poids < 16 kg
5 mg si poids > 16 kg

50 µg/kg/prise
1000-1500 µg max

Marguet pour le GRAPP, Rev Mal Respir 2007; 24: 427-39

Quelques remarques

- Equivalence de doses
  - 2 b Bricanyl TBH® 500 µg = 10 b Ventoline® 100 µg
- O2 et nébulisation
  - Hypoxémie rare, plus fréquente avec nébulisation
  - Indispensable lors de crise d'asthme grave
  - Manque de données pour délivrance sans O2
- Rythme de délivrance
  - Toutes les 10-15 min jusqu'à amélioration clinique
  - Puis 4 à 6 fois par jour

Autres bronchodilatateurs inhalés

- Adrénaline (??)
  - Une seule et unique indication : asthme + choc
  - *Plint, Acad Emerg Med 2000; 10: 1097-103*

    (n=120, 1-17 ans, adré vs salbu x 3, idem sauf EII …)

- Anti-cholinergiques
  - Uniquement si asthme aigu grave
  - 0,5 mg / nébulisation (double de l'AMM)

Cochrane Database Syst Rev 2000 : CD000060 et 2001 : CD001276

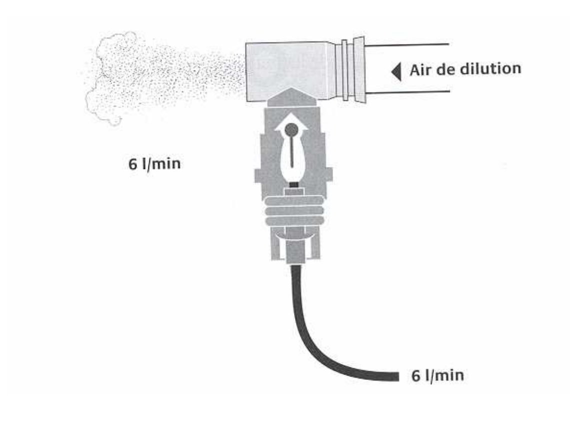
Quel matériel choisir ?

- Le renouveau … « smart nebulizers »
  - Améliorer la délivrance médicamenteuse
  - Contrôler la dose délivrée
  - Etre plus petits, plus silencieux, et plus rapides
  - Prédire les pertes extra-thoraciques
  - Cibler le lieu de dépôt
  - Utiliser ou contrôler la façon de respirer du patient

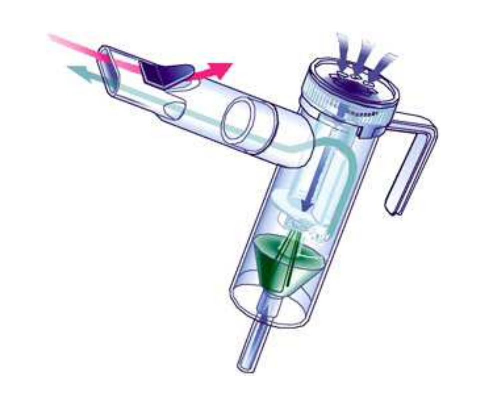
Lange CF, J Aerosol Med 2006; 19: 28-35

Les 3 grands types de nébuliseurs pneumatiques

Nébuliseur standard

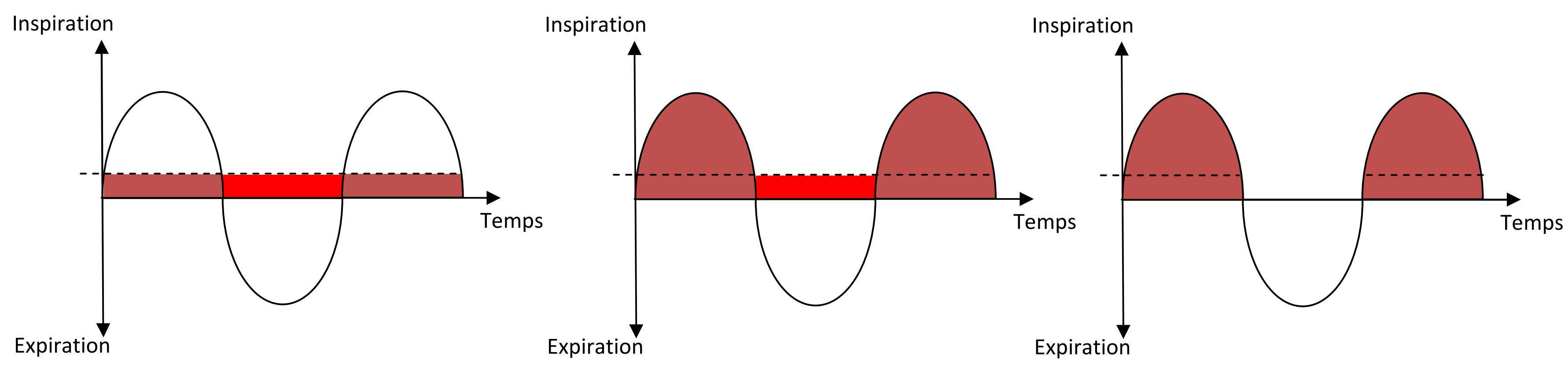


Nébuliseur à double venturi



Nébuliseur intermittent

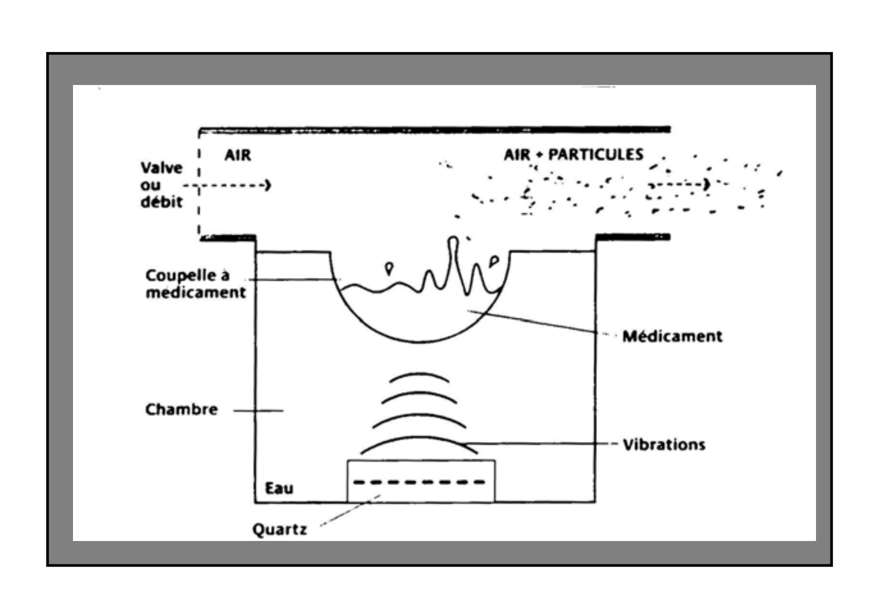




Médicament inhalé
Médicament perdu

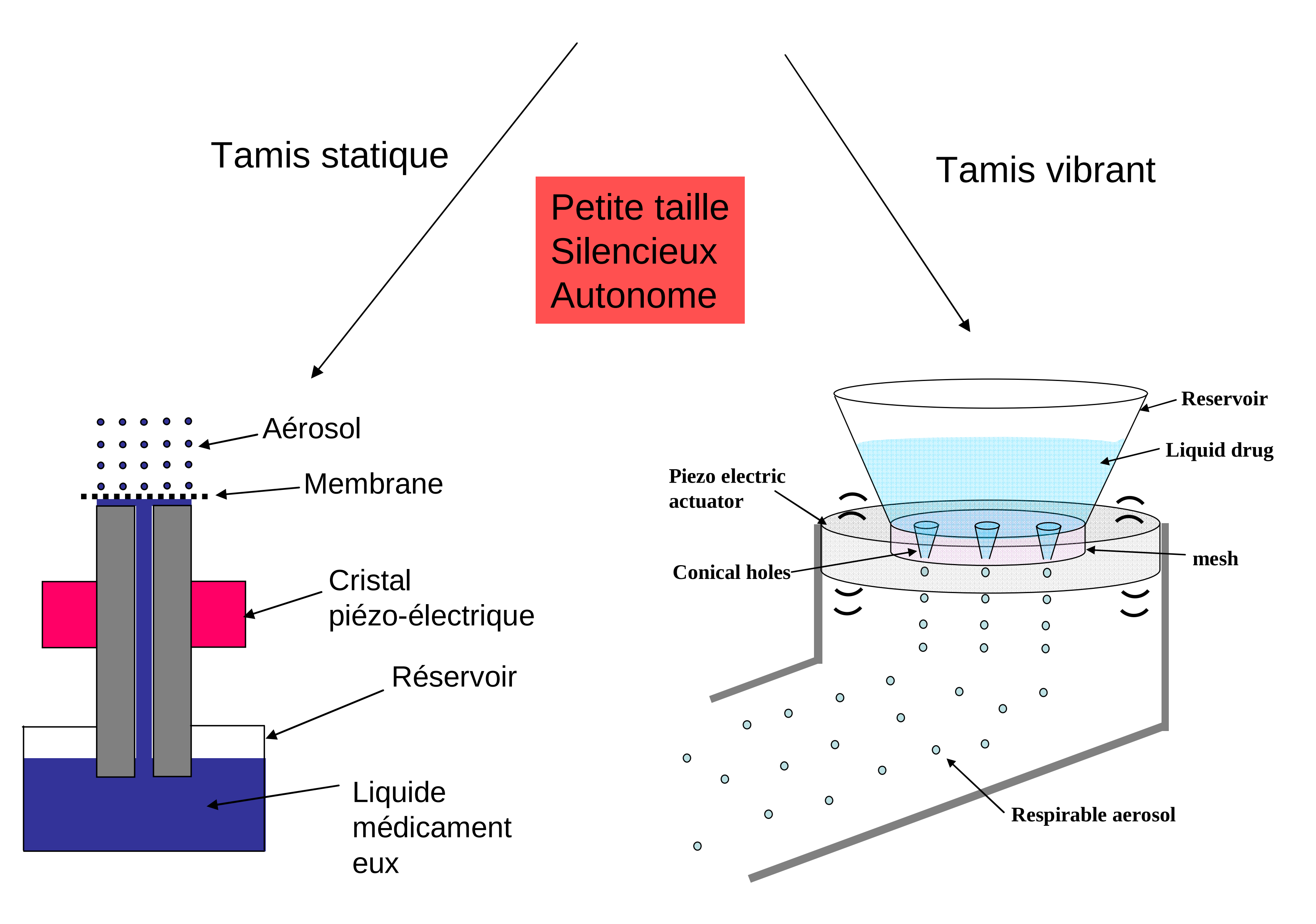
- - - Débit d'alimentation en air du nébuliseur
—— Débit respiratoire du patient

Nébuliseurs ultrasoniques



- Vibration d'un quartz (1 à 4 MHz)
- Effet de cavitation
- Taille %$^{-1}$ à la fréquence acoustique
  - MMAD 2 à 10 µm; GSD 1.4 à 1.7
- Débit nébulisation 0.2 à 2 ml/mn
  - Volume résiduel 0.6 à 2 ml
- Inconvénients
  - Réchauffement avec le quartz
  - Solutions aqueuses ++++
    - Pas les suspensions (budésonide)
    - Pas les produits huileux
    - Pas les produits visqueux (pentamidine)
    - Pas les produits fragiles (RhDNase)
    - Pas les mélanges (précipités)

Les nébuliseurs à tamis



Nébuliseur à tamis statique Microair (Omron)



Débit: 0.2ml/min-0.3ml/min

Volume résiduel = 0.3ml

Testé <u>in vitro</u> avec les médicaments suivants :

Ventoline, Tobi



Ineb (Respironics)

Réservé à l'HTPA (Illoprost)

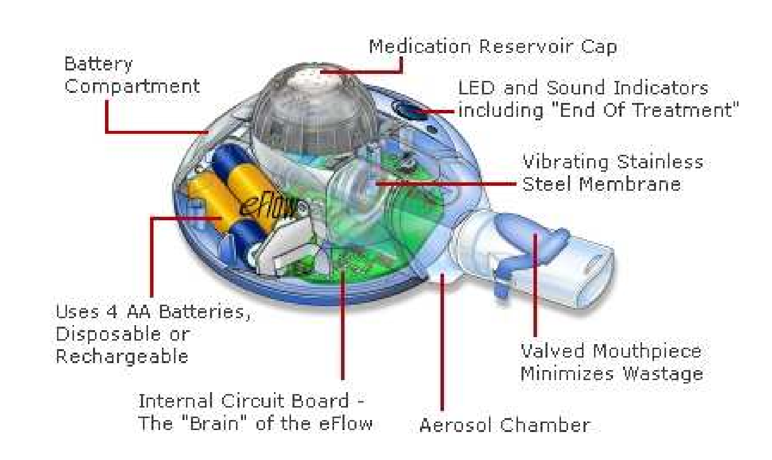
JAMPDD 2010 : mode TIM (inhalation de 9 sec)



Tamis vibrant

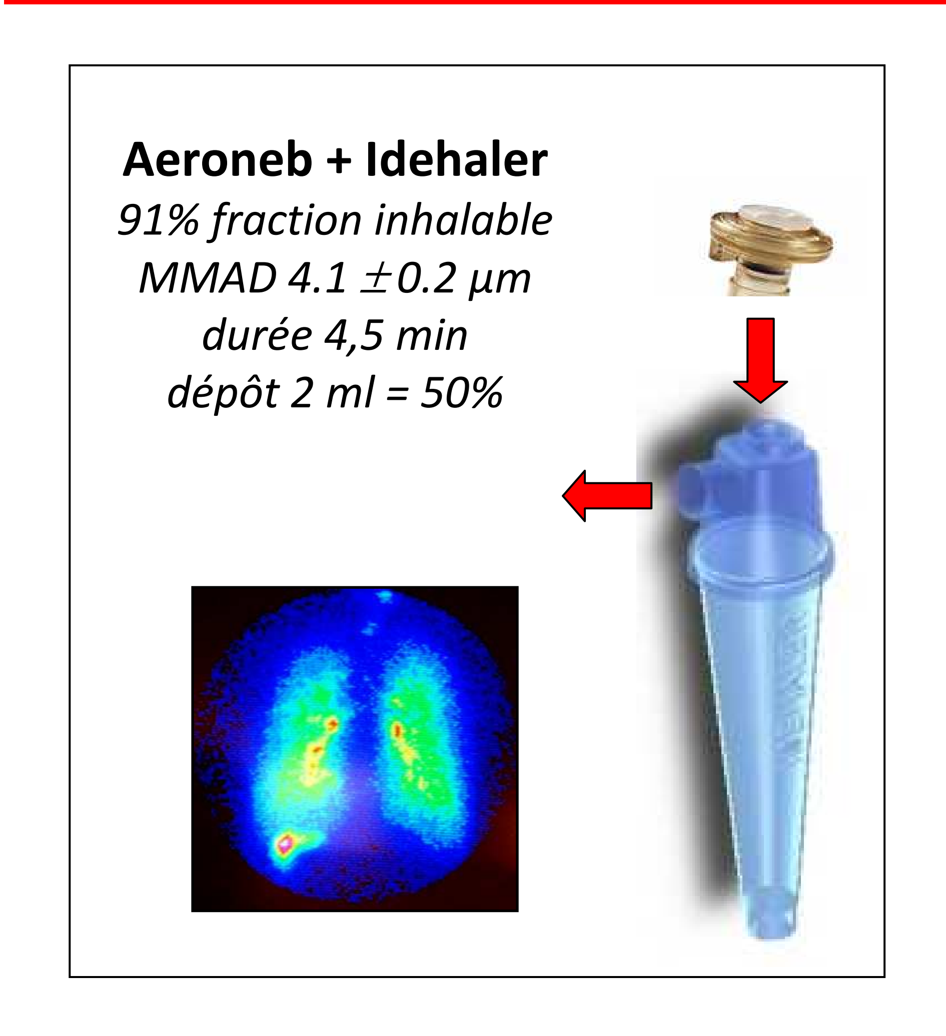
- E-Flow rapid, Atomisor Pocket, Aerogen Pro

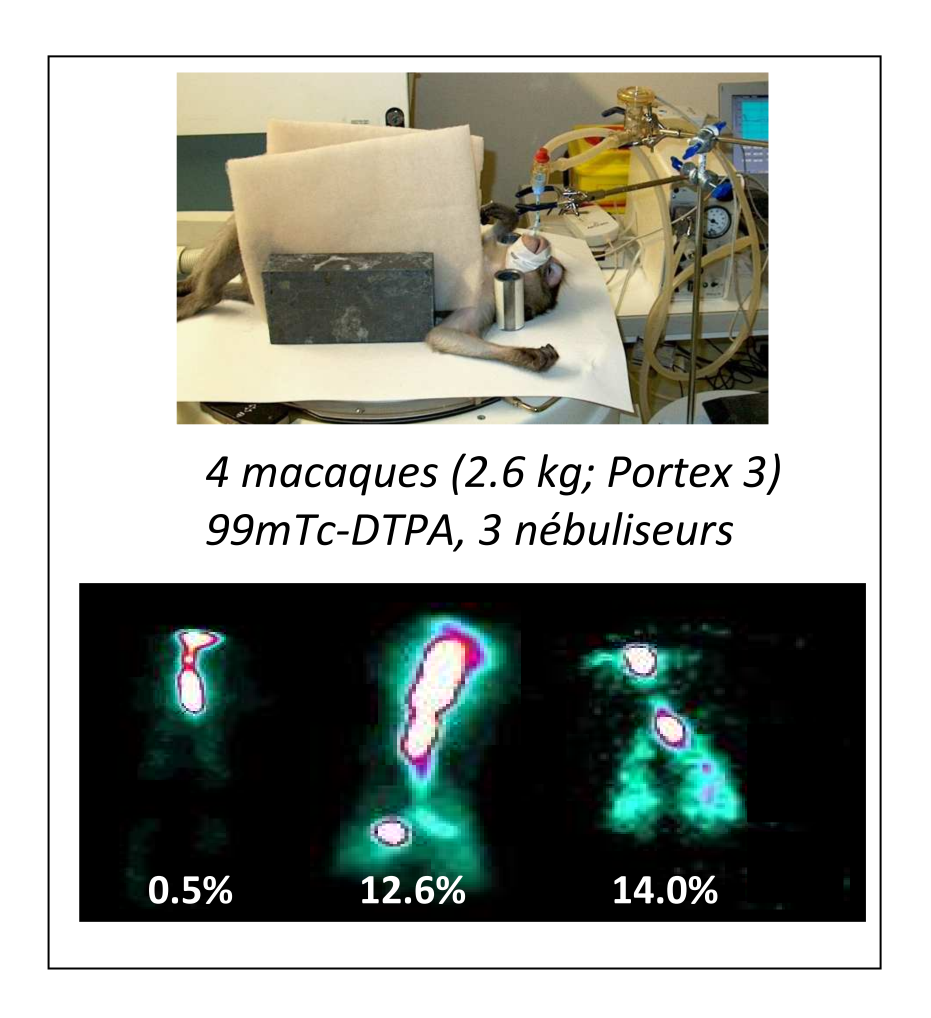
Gain de temps
Faible encombrement
Bip de fin



Médicament	Volume (ml)	MMAD	Débit (g/mn)	Durée (mn)
Tobramycine 300 mg	5	3,9	0,5	*6,8*
RhDnase 2,5 mg	2,5	4,3	0,64	*2,2*
Salbutamol 2,5 mg	2,5	4,3	0,68	*2,1*

Aeroneb Go et Pro

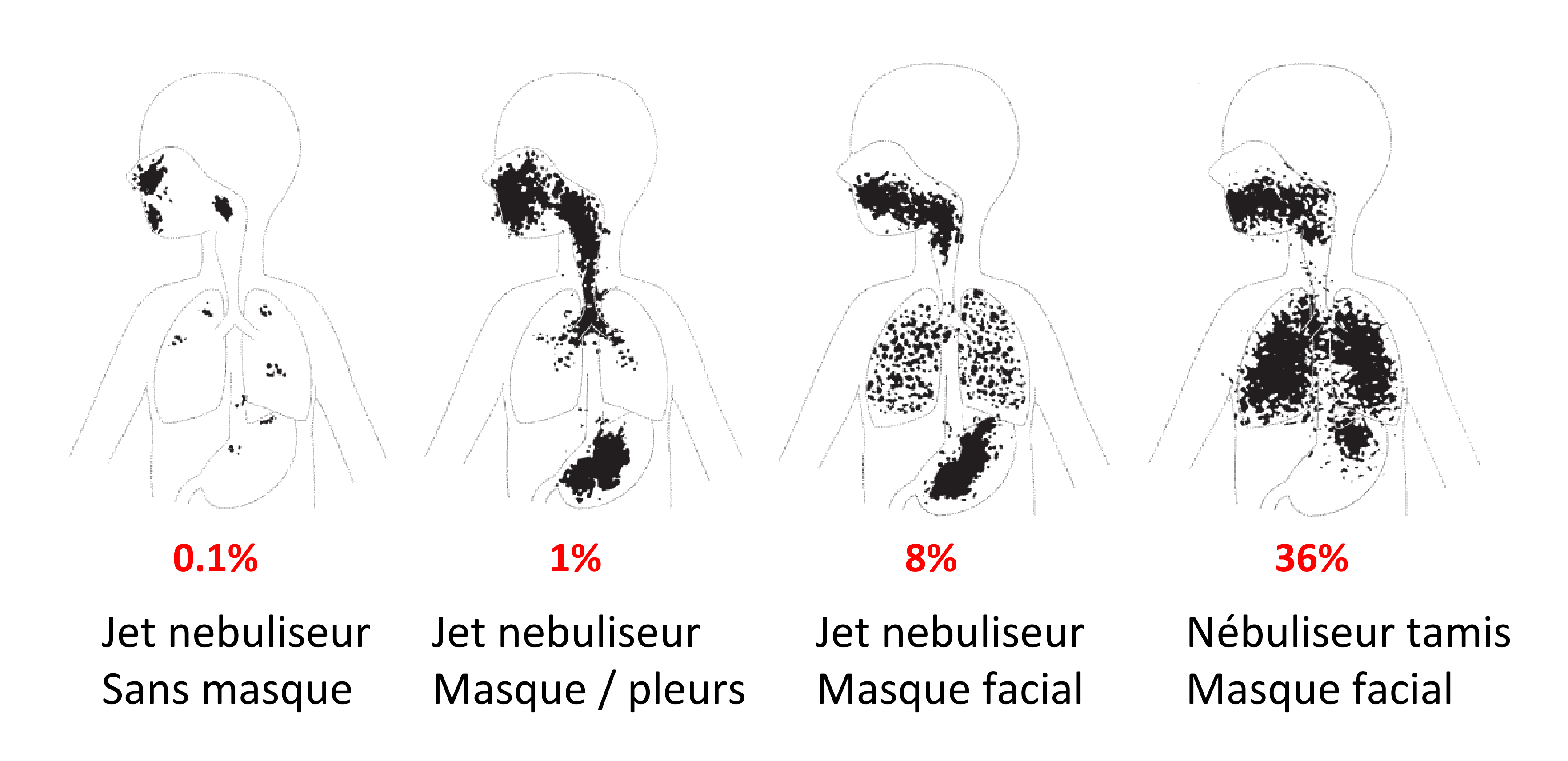




Pediatr Res 2005; 58: 10-4

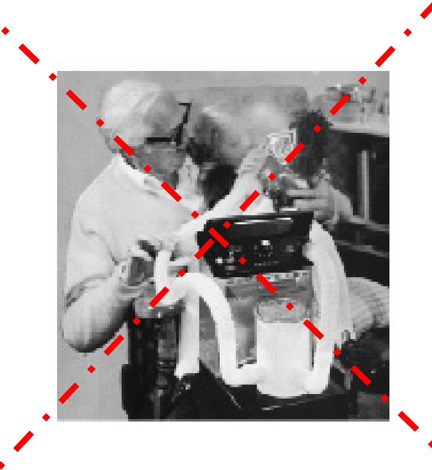
Budésonide et e-Flow baby

N=6; 3 ans; MMAD : jet nébuliseur 4.2 µm, e-Flow 2.5 µm



Schuepp KG, Swiss Med Wkly 2004; 134: 198-200

Interface



Dès que possible l'embout buccal est à préférer.

Chez le jeune enfant, masque facial ou Hood.



PedeNeb
(en forme de tétine)

Nebula spacer
(nébuliseur + chambre d'inhalation)





Hood

- Dépôt pulmonaire 2,4%
- Attention à l'angle formé entre l'aérosol et le visage de l'enfant (variation de la dose délivrée de 3 à 18%)

Amirav, Arch Dis Child 2003; 88: 719-23
Shakked T, JAM 2006; 19: 533-42

Bonnes règles (médecin)

- Prescription
  - Utilisation d'un produit homologué (pas de cocktail)
  - Masque facial ou embout buccal
  - Oxygène médico-légal pour les ß2^{+}
- Initiation
  - Préparation médicament (lavage mains, monodose)
  - Technique d'inhalation (calme, assis, inspiration ample et lente, apnée, expiration lente)
  - Durée maximale : 10 minutes
- Hygiène
  - Nettoyage après chaque utilisation (lavage, rinçage, séchage)
  - Désinfection régulière (chimique ou thermique)

Reychler (GAT et GRAM), Rev Mal Respir 2007; 24: 1351-61

2 ordonnances

Location d’un compresseur et d’un nébuliseur

compatibles pour la nébulisation de …..

+ masque facial ou embout buccal

+ kits de rechange (1-2 par mois / médicament)

pour 6 mois

Médicament : dose, dilution, nombre de fois, durée …

Prestataire ou pharmacien

- Location du matériel
  - Contrôle de l'aptitude du nébuliseur à délivrer le médicament prescrit (marquage CEN)
- Education du patient
- Entretien du matériel
  - Usure liée au temps et à la désinfection
  - Dépannage 24h/24h

Nebulizer	Aérosol produit (ml) Mean ± sd (n=6)	Débit d'aérosol produit (ml/min) Mean ± sd (n=6)	MMAD (µm) Mean ± sd (n=6)
Pari LC+/TurboboyN*	0.40 ± 0.04	0.15 ± 0.01	4.0 ± 0.6
Pari LCSprint/TurboboyN*	0.49 ± 0.03	0.18 ± 0.01	4.5 ± 0.1
Sidestream/Portaneb*	0.30 ± 0.04	0.07 ± 0.01	3.3 ± 0.3
Sidestream/Maxaer1000*	0.30 ± 0.02	0.07 ± 0.00	3.1 ± 0.2
Sidestream/Freeway*	0.29 ± 0.03	0.08 ± 0.01	3.0 ± 0.4
Sidestream/ Freeway elite*	0.33 ± 0.03	0.07 ± 0.01	3.5 ± 0.2
Ventstream/Portaneb*	0.28 ± 0.02	0.06 ± 0.00	3.4 ± 0.2
Atomisor NL9M/Abox+*	0.50 ± 0.02	0.12 ± 0.01	3.9 ± 0.1
CPS26/ST26*	0.30 ± 0.04	0.05 ± 0.01	3.9 ± 0.3

Source : www.**antadir**.com

CONCLUSION

- Voie d’administration délicate

- Progrès récents intéressants
  - AKITA
  - Tamis et pneumatique de petit MMAD

- Indications ponctuelles